

М.В. Ершова, С.Н. Иллариошкин, В.С. Сухоруков, С.А. Ключников,
Т.Н. Федорова, И.А. Иванова-Смоленская

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ ФРИДРЕЙХА: БИОХИМИЧЕСКИЕ И ЦИТОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

НИИ неврологии РАМН, г. Москва

НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России, г. Москва

Реферат. Проанализированы биохимические и цитохимические показатели у больных с ДНК-подтвержденным диагнозом болезни Фридрейха. Выявлены нарушения в системе окислительного фосфорилирования митохондрий при болезни Фридрейха, а также их взаимосвязь с характером течения заболевания при ее различных клинических вариантах. Прослежена отчетливая тенденция к нормализации этих цитохимических показателей при проведении однократного курса лечения препаратами, стабилизирующими функции митохондрий.

М. В. Ершова, С. Н. Иллариошкин, В. С. Сухоруков,
С. А. Ключников, Т. Н. Федорова,
И. А. Иванова-Смоленская

ФРИДРЕЙХ ЧИРЕ БЕЛЭН АВЫРГАНДА
МИТОХОНДРИАЛЬ ДИСФУНКЦИЯ:
БИОХИМИК ЫМ ЦИТОХИМИК АСПЕКТЛАР

Фридрейх чире белэн авырганда митохондрийларны окисьлата торган фосфорлаштыру системасында тайпылышлар, шулай ук төрле клиник вариантларында чирнең барышы рәвеше белән аларның үзгәрешләре. Митохондрий функцияләрен стабилизациягә торган препаратлар белән бер дәвалау курсы үткәргәндә бу цитохимик күрсәткечләрнең ачыктан-ачык нормальләшү тенденциясе күзәтелгән.

M.V. Ershova, S.N. Illarioshkin, V.S. Sukhorukov,
S.A. Klushnikov, T.N. Phedorova,
I.A. Ivanova-Smolenskaya

MITOCHONDRIAL DISFUNCTION IN
FRIEDREICH DISEASE: BIOCHEMICAL
AND CYTOCHEMICAL ASPECTS

Some lesions were revealed in the system of oxidation mitochondrial phosphorylation in Fredreich disease, as well as their correlation with the disease course at its different clinical variants. A vivid tendency has been traced to normalization of these cytochemical indices after single treatment by medicines, stabilizing mitochondrial functions.

Больная (атаксия) Фридрейха (БФ) — тяжелое нейродегенеративное аутосомно-рецессивное заболевание, представляющее собой наиболее часто встречающуюся форму

наследственных атаксий. Распространенность БФ составляет 1 на 50000 населения, частота гетерозиготного носительства мутантного гена — 1 на 90—120 человек [11, 13, 15, 16].

До последнего времени БФ считалась отчетливо выраженной нозологической формой, имеющей достаточно строгие и общепринятые диагностические критерии [13, 15]: 1) аутосомно-рецессивное наследование; 2) начало заболевания до 25 лет; 3) прогрессирующая атаксия; 4) дизартрия; 5) сухожильная арефлексия; 6) симптом Бабинского; 7) утрата глубокой чувствительности в дистальных отделах конечностей; 8) электрофизиологические признаки аксональной сенсорной невропатии (в пределах 5 лет от начала заболевания); 9) изменения на ЭКГ. Патоморфологически БФ характеризуется гибелью афферентных волокон задних корешков спинного мозга и периферических нервов, а также комбинированной дегенерацией чувствительных ганглиев, задних и боковых столбов спинного мозга с утратой больших чувствительных нейронов, изменениями в пирамидном и спинальном мозжечковых путях [16].

Предположения о роли митохондриальных нарушений в патогенезе БФ высказывались еще в 80-е годы XX века А. Barbeau и его школой [4]. Они основывались на том, что классическая клиническая картина БФ складывается из своеобразной комбинации симптомов, которая обычно свойственна митохондриальным энцефаломиопатиям (поражение ЦНС, сердечной мышцы, поджелудочной железы, органа зрения ит.д.). Новый этап в исследовании патогенетических основ БФ наступил в середине 1990-х годов, когда ген заболевания X25 (FRDA, индекс по каталогу MIM-229300) был идентифицирован на хромосоме 9q13 [7]. Этот ген состоит из 7 экзонов и кодирует белок, состоящий из 210 аминокислот и получивший название *фратаксин* [6]. При БФ

имеет место экспансия tandemных тринуклеотидных повторов гуанин—аденин—аденин (GAA), расположенных в 1-м интроне гена X25: в норме число GAA-повторов не превышает 36, тогда как у 96—98% пациентов с БФ варьирует от 66 до 1700 копий и более [6]. Аномально удлиненный участок гена нарушает созревание первичного транскрипта, препятствуя вырезанию интрона из молекулы зрелой мРНК, что приводит к пропорциональному снижению или полному блоку трансляции с недостаточностью (отсутствием) в тканях нормального белка фратаксина. Кроме того, эксперименты с использованием экспрессионных систем *in vitro* и *in vivo* показали, что в результате мутации изменяется конформация мутировавшего участка ДНК, соответственно возникают угнетение экспрессии гена и дефект синтеза фратаксина [21]. Около 2—4% пациентов, страдающих БФ, являются компаунд-гетерозиготами по мутациям в гене фратаксина: у таких больных в одном аллеле гена имеет место экспансия тринуклеотидных GAA-повторов, а в другом — точковая мутация с заменой нуклеотида. Точковые мутации локализуются в кодирующей части гена фратаксина и ведут к синтезу функционально дефектного белка [5, 8].

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о ключевой роли белка фратаксина в регуляции митохондриального транспорта железа [14, 19—21]. Нарушение функции фратаксина в результате мутаций в гене X25 сопровождается повышением содержания железа в митохондриях, снижением резистентности к оксидантному стрессу и окислительным повреждением митохондрий, снижением синтеза АТФ и нарушением энергетического метаболизма клетки [18, 20, 24—26]. Важное значение в патогенезе болезни придается также развивающейся недостаточности Fe-S-зависимых субъединиц ферментов дыхательной цепи митохондрий [19, 20—23]. С современных позиций БФ рассматривается как особая разновидность митохондриальной болезни, обусловленная повреждением ядерного гена.

Таким образом, в связи с ключевой ролью поражения митохондриального белка фратаксина в патогенезе БФ и необходимостью адекватного биохимического мониторинга за состоянием больных, а также в связи с принципиальной возможностью проведения им терапии препаратами, улучшающими деятельность

митохондрий, в настоящее время весьма актуальна разработка информативных методов исследования митохондриальной функции у пациентов с БФ.

Целью настоящей работы являлся анализ нарушений в системе окислительного фосфорилирования митохондрий у пациентов с БФ, а также их взаимосвязи с характером течения заболевания при различных клинических вариантах БФ. Поскольку главным признаком митохондриальной недостаточности служит нарушение активности окислительно-восстановительных ферментов, их исследование было выбрано в качестве основы для данной работы.

Нами была обследована сплошная невыборочная серия больных молодого возраста с различными клиническими вариантами дегенеративных атаксий (70 чел.), направленных в нейрогенетическое отделение НИИ неврологии РАМН из различных медицинских учреждений для уточнения диагноза.

Обследование больных включало, помимо детального неврологического осмотра и традиционных общеклинических тестов, использование различных современных лабораторных и инструментальных методов исследования (электронейромиография, электро- и эхокардиография; определение содержания молочной, пировиноградной кислот и их соотношения в периферической крови; изучение мультимодальных вызванных потенциалов, компьютерная рентгеновская и магнитно-резонансная томография головного и спинного мозга). Клинический статус исследован по модифицированной шкале Pourcher и Barbeau (1978).

В результате ДНК-диагностики было выявлено 23 пациента с подтвержденным диагнозом БФ. Больные находились под наблюдением в отделении на протяжении различных периодов времени (от 3 мес до 7 лет). Средний возраст пациентов с БФ составлял $24,4 \pm 12,5$ года (от 7 до 59 лет). Заболевание впервые проявилось в среднем в $13,8 \pm 9,7$ года (от 5 до 46 лет). Контрольная выборка была сформирована из 28 практически здоровых людей возрастной группы, сходной с группой выявленных пациентов с БФ.

Пациенты молодого возраста, у которых при наличии сходной с БФ клинической картины заболевания имелся отрицательный результат ДНК-диагностики (исключены мутации в гене фратаксина), были взяты в качестве группы сравнения. Кроме того, также в качестве

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ ФРИДРЕЙХА: БИОХИМИЧЕСКИЕ И ЦИТОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Дополнительной группы сравнения были обследованы 12 пациентов с аутосомно-доминантными формами спиноцереbellарных атаксий (СЦА) 1, 2, 3 и 6-го типов.

Молекулярно-генетическое исследование включало амплификацию области гена X25, содержащей tandemные тринуклеотидные повторы с использованием стандартных праймеров [12] и модифицированных условий полимеразной цепной реакции (ПЦР). Полученные в результате реакции продукты амплификации окрашивали бромидом этидия и визуализировали в 0,9% агарозном геле.

Системная оценка энергетического метаболизма у обследованных больных проводилась путем определения активности ферментов тканевого дыхания — сукцинатдегидрогеназы (СДГ), α -глицерофосфатдегидрогеназы (ГФДГ), глутаматдегидрогеназы (ГДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и малатдегидрогеназы (МДГ) — в лимфоцитах периферической крови с использованием цитохимического метода Р.П. Нарциссова [2, 3]. При использовании данного метода ферментативная активность выражается в условных единицах, соответствующих среднему числу гранул формазана, являющегося продуктом цитохимической реакции. У 7 больных БФ, помимо этого, был проанализирован ферментный статус лимфоцитов с помощью метода компьютерной телеметрии с использованием диагностической системы, состоящей из персонального компьютера высокой мощности со специальным пакетом морфо-метрических программ “Видеотест Авто 4.0” (Санкт-Петербург) и светового микроскопа с цифровой видеокамерой. Оценивали следующие параметры: количество и площадь депозитов формазана, интервал яркости, оптическую плотность, эллипс и др. У 3 пациентов с БФ были исследованы мышечные биоптаты (четырёхглавая мышца бедра) с помощью световой и электронной микроскопии стандартными методами, а также путем цитохимической оценки активности СДГ (по Нахласу) и цитохромоксидазы (по Берстону). Состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) изучали по наиболее информативным параметрам Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции липопротеинов сыворотки крови: 1) уровень первичных продуктов ПОЛ (преимущественно гидроперекисей); 2) способность липопротеиновых структур к ПОЛ; 3) состояние антиоксидантной системы крови.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета программ STATISTICA (StatSoft Inc. 1993 USA).

Результаты молекулярно-генетического исследования и клиничко-генетические сопоставления. Среди 70 больных молодого возраста с прогрессирующей спорадической или аутосомно-рецессивной атаксией, фенотипически сходной с БФ, при проведении прямой ДНК-диагностики гомозиготная мутация в гене X25 была выявлена у 23 человек. Таким образом, доля случаев БФ при мутационном скрининге гена X25 в нашей выборке больных составила 33%. Тяжесть мутации (количество tandemных тринуклеотидных GAA-повторов) варьировала от 200 до 1100 копий триплетов. Нами выявлена обратная корреляция между числом GAA-повторов и возрастом дебюта заболевания у обследованных больных ($R=0,67$; $p=0,0008$), что согласуется с аналогичными данными в отечественной и зарубежной литературе [1, 6, 9, 10, 12, 17, 20]. Среди обследованных больных классическая картина заболевания наблюдалась у большинства пациентов. Разнообразные атипичные формы, представляющие большую сложность с точки зрения клинической диагностики БФ, были отмечены в 26,1% случаев (табл. 1). Частота экстраневральных проявлений болезни, свидетельствующих о наличии клинически значимого генерализованного биохимического дефекта, представлена в табл. 2.

Таблица 1

Характеристика выявленных фенотипов БФ

Клинический фенотип	Больные	
	абс.	%
Классический	17	74
Вариант FARR (БФ с сохранными сухожильными рефлексами)	1	4
Фенотип спастической атаксии	1	4
Атипичный мягкий вариант течения БФ	2	10
Вариант LOFA (БФ с поздним началом)	1	4
Вариант VLOFA (БФ с очень поздним началом)	1	4
Всего	23	100

Таблица 2

Экстраневральные проявления у больных БФ

Клинические признаки	Больные	
	абс.	%
Деформация скелета		
кифосколиоз	21	100
стопа Фридрейха	19	90,5
Патология сердца		
диффузные изменения миокарда при ЭКГ	15	71,4
гипертоническая кардиомиопатия при ЭхоКГ	9	42,8
Нарушение толерантности к глюкозе	12	57
Сахарный диабет	2	9,5
Всего	21	100

Основные биохимические признаки нарушения клеточной энергетики. При изучении основных биохимических показателей энергообмена (глюкоза крови, сахарная кривая, уровни молочной и пировиноградной кислот, их соотношения) у пациентов с БФ были выявлены общепризнанные маркеры нарушения функционирования митохондрий. Уровень глюкозы в крови натощак был в пределах нормы у всех больных, кроме 2 пациентов с развернутой клинической картиной сахарного диабета. В то же время у 12 (57%) из 21 больного отмечались изменения на сахарной кривой, а также значительная гиперлактат- и гиперпируватемия как до, так и после нагрузочной пробы с глюкозой.

У всех больных БФ были обнаружены значительные нарушения в системе перекисного окисления липидов, выражающиеся преимущественно в достоверном снижении активности собственной антиоксидантной системы крови, оцениваемой по t -параметру. Этот показатель у больных БФ составил $34,1 \pm 18,5$ с при контрольных значениях t не ниже 90 с ($p=0,02$). Примечательно, что у подавляющего числа больных БФ (у 21 из 23) не было установлено повышение уровня первичных предобразованных продуктов ПОЛ. Способность липопротеиновых структур к перекисному окислению также были повышены только у 2 из 23 больных. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том,

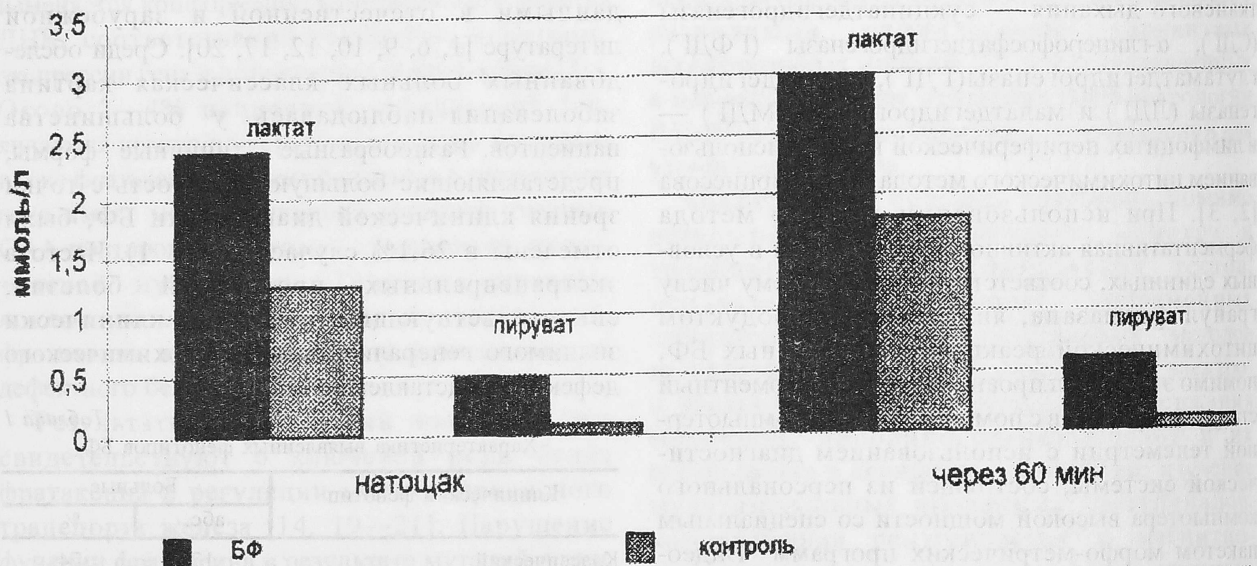


Рис. 1. Содержание молочной и пировиноградной кислоты в крови больных БФ на фоне стандартного глюкозотолерантного теста.

У больных БФ были выявлены прямые признаки системного лактат-ацидоза (рис 1): уровень молочной и пировиноградной кислот натощак у больных БФ составил соответственно $2,4 \pm 0,9$ и $0,5 \pm 0,3$ ммоль/л (норма — соответственно до 1,3 и до 0,1 ммоль/л). После приема глюкозы (через 60 мин) уровень молочной ($3,0 \pm 0,7$ ммоль/л) и пировиноградной ($0,6 \pm 0,3$ ммоль/л) кислоты оставался достоверно выше, чем в контроле (норма — соответственно до 1,8 и до 0,1 ммоль/л). Коэффициент лактат/пируват был повышен (значение Л/П >10) у 4 больных, что свидетельствовало о нарушении окислительного фосфорилирования в клетках и являлось важным биохимическим маркером дефицита синтеза АТФ, сопровождающегося ацидификацией тканей.

что окислительный стресс при БФ связан с нарушениями в системе антиоксидантной защиты. Этот вывод имеет важное теоретическое и практическое значение, демонстрируя один из возможных механизмов реализации дефекта фратаксина в тканях и создавая предпосылки для разработки патогенетических методов лечения БФ.

Цитохимический анализ функции митохондрий. Ферментативный статус лимфоцитов был исследован у 21 больного БФ и у всех больных из групп сравнения, причем у пациентов с БФ — дважды: до и после проведения однократного курса стационарного лечения препаратами, поддерживающими функцию митохондрий. При оценке активности СДГ лимфоцитов в группе БФ у пациентов были выявлены разнонаправленные изменения, что позволило разделить эту группу

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ ФРИДРЕЙХА: БИОХИМИЧЕСКИЕ И ЦИТОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

на 2 подгруппы: БФ-1 — пациенты с пониженной активностью дегидрогеназ (n=15, т.е. большинство больных) и БФ-2 — с повышенной активностью СДГ, ЛДГ и МДГ (n=6). Общие результаты цитохимического анализа представлены в табл. 3.

Достоверное снижение активности ключевого

Таблица 3
Активность митохондриальных ферментов у обследованных больных

Ферменты	Группа БФ-1	Группа БФ-2	Другие спорадические дегенеративные атаксии	Аутосомно-доминантные атаксии	Контроль
СДГ	14,8±4,1*	21,7±1,3*	19,4±1,1	22,7±1,9*	19,2±0,5
ГФДГ	6,4±2,6*	8,5±1,6*	9,8±2,1##	11,3±3,9	12,4±1,4
ГДГ	8,0±3,4*	11,8±5,2	11,0±2,8#	9,3±3,8***	13,4±1,4
ЛДГ	13,2±4,9	20,4±5,1***	16,1±2,3##	—	12,4±1,8
МДГ	9,6±3,3**	16,3±3,5	—	—	12,6±1,7

Примечание. Числовые значения в таблице отражают ферментативную активность в условных единицах, соответствующих среднему числу гранул формазана, являющихся продуктом цитохимической реакции.
* p<0,001, ** p=0,0004, *** p=0,01, # p=0,02, ## p=0,002 (по сравнению с контрольной группой).

отсутствие системных нарушений клеточной энергетики при спорадических атаках в молодом возрасте и на то, что патогенетические механизмы развития этих заболеваний значительно отличаются от генеза БФ. При анализе данных не было получено корреляций между числом ГАА-повторов (т.е. степенью генетического дефекта), тяжестью состояния по клинической шкале, продолжительностью заболевания и степенью снижения активности СДГ, что свидетельствует о сложности и многоступенчатости биохимических нарушений, приводящих к системному дефекту метаболизма. Активность большинства других исследованных ферментов (ГФДГ, ГДГ, МДГ) в подгруппе БФ-1 была также достоверно ниже, чем в контроле (см. рис. 2 и табл. 3).

Особого внимания заслуживает факт достоверного повышения средней активности СДГ по сравнению с контролем у части больных БФ. Это может быть расценено как мобилизация энергетических ресурсов благодаря ускорению

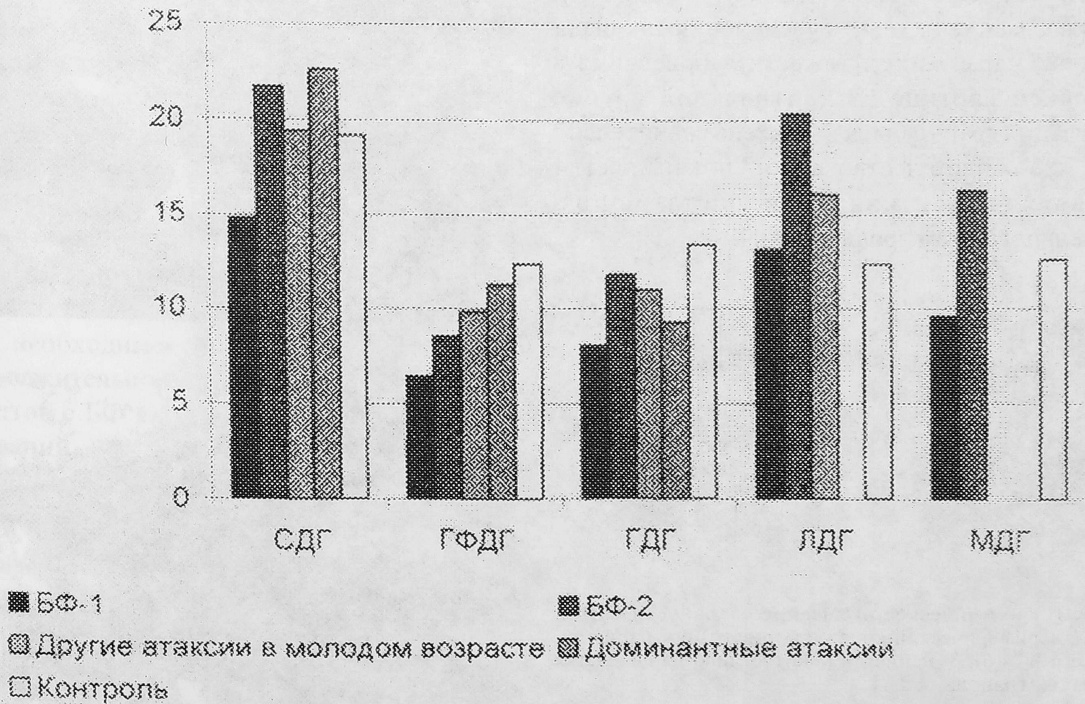


Рис. 2. Активность ферментов-дегидрогеназ в лимфоцитах крови у больных БФ и в группах сравнения.

митохондриального фермента СДГ, выявленное нами у 71% больных БФ, свидетельствует о выраженном системном нарушении биоэнергетических процессов при данном заболевании. Примечательно, что в группе сравнения активность СДГ не отличалась от значений в контрольной группе. Это указывает на

окисления сукцинатов. Очевидно, однако, что в такой ситуации деятельность организма протекает при полной мобилизации функционального резерва, что в конечном счете может привести к истощению метаболических функций. Аналогичная закономерность в данной подгруппе больных наблюдалась и для других ферментов

(см. табл. 3 и рис. 2), причем уровень ЛДГ и МДГ в группе БФ-2 оказался выше контрольных цифр ($p=0,01$). Данная группа пациентов отличалась от основной группы пациентов с БФ более высоким числом ГАА-повторов ($p=0,03$), ранним дебютом заболевания ($p=0,04$), высоким уровнем лактатацидоза в крови ($p=0,05$) и более низким уровнем собственной антиоксидантной защиты ($p=0,02$).

При проведении компьютерной телеметрии при БФ были выявлены следующие особенности данных морфометрического анализа:

1. У пациентов с БФ по сравнению с контролем имело место уменьшение числа гранул продукта реакции, более низкая оптическая плотность депозитов и увеличение значения интегральной оптической плотности ($p=0,04$), что достоверно свидетельствовало о патологии энергетического метаболизма в митохондриях.

2. В процентном отношении у пациентов с БФ отмечалось более высокое содержание кластеров ("кластеризация" гранул) по сравнению с контролем, что является признаком напряжения энергетического метаболизма (рис. 3). Прослеживалась тенденция к увеличению площади кластеров с нарастанием тяжести заболевания в клинической картине. В контрольной группе кластеризация гранул была выражена значительно меньше, что свидетельствовало о "покое" клетки в условиях эффективного и достаточного окислительного фосфорилирования.

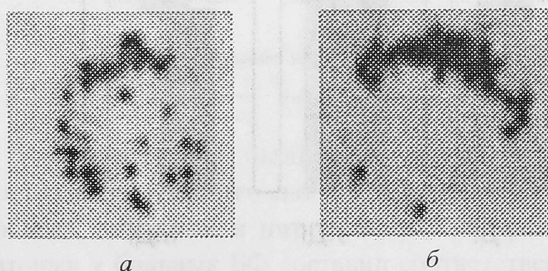


Рис. 3. Цитохимическое выявление активности СДГ в лимфоците периферической крови в норме (а) и у пациента, страдающего БФ (б). У пациента (б) отчетливо наблюдается кластеризация гранул.

3. Выявлено уменьшение количества мелких гранул и значения эллипса в исследованных клетках по сравнению с контролем, что является признаком дисбаланса митохондриального метаболизма.

Анализ биоптатов скелетных мышц. Для подтверждения митохондриальных нарушений на морфологическом уровне были исследованы инцизионные биоптаты четырехглавой мышцы

бедр у 3 пациентов с классическим фенотипом БФ, включавшим гипертрофическую кардиомиопатию. У всех больных были обнаружены признаки митохондриальной патологии, особенно выраженные у одного из них (рис. 4): при световой микроскопии выявлялись умеренная активность СДГ и ЦО-позитивный феномен "рваных красных волокон" (RRF) в 7% миоцитов (норма до 5%), а также субсарколеммальные скопления гликогена, липидов и кальция. У 2 других пациентов умеренные, но отчетливые признаки патологии митондрий определялись только при электронной микроскопии (снижение количества митондрий, вакуолизация матрикса, дегенерация крист). Полученные нами результаты морфологического исследования мышц у пациентов с БФ являются важным доказательством митондриальной природы заболевания.

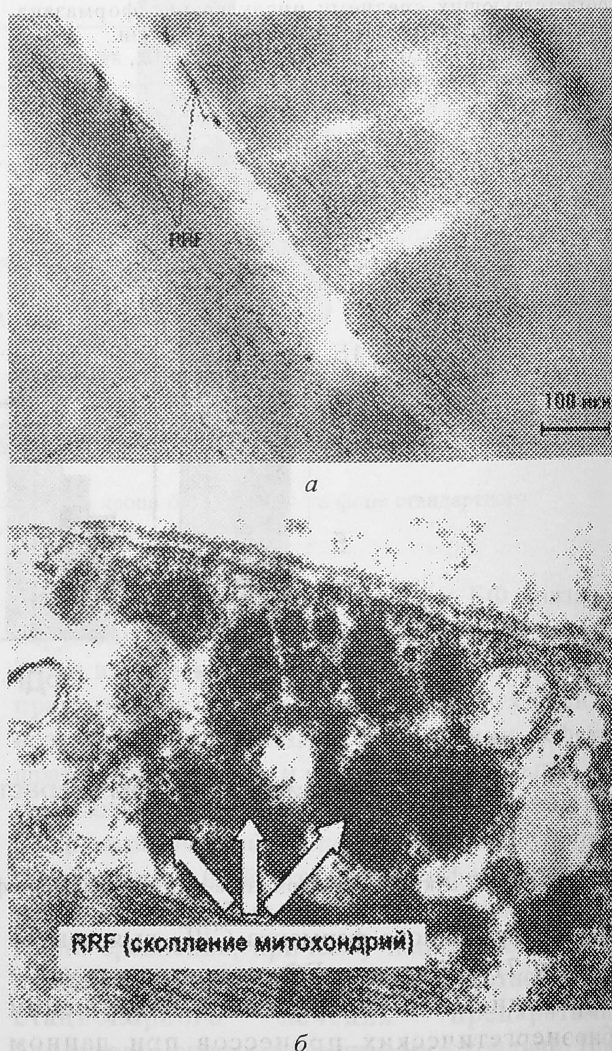


Рис. 4. Феномен «рваных красных волокон» (RRF) при световой (а) и электронной (б) микроскопии у пациента С., страдающего БФ.

Динамика морфометрических показателей ферментативной активности на фоне терапии у больных БФ. Повторное цитохимическое исследование активности дегидрогеназ в группе больных БФ проводилось после трехнедельного курса лечения, направленного на повышение эффективности биологических процессов тканевого дыхания, окислительного фосфорилирования и продукции макроэргических фосфатов. Терапия включала препараты, повышающие активность дыхательной цепи митохондрий (коэнзим Q10, янтарная кислота, цитохром С и др.), кофакторы энзимных реакций энергетического обмена (рибофлавин, тиамин, липоевая кислота, карнитин и др.), препараты, уменьшающие лактацидоз, а также антиоксиданты. Нами была прослежена следующая динамика цитохимических и клинических показателей: а) в группе БФ-2 с исходно повышенной активностью СДГ данный ключевой параметр снижался, а в группе БФ-1 — имел отчетливую тенденцию к повышению (вплоть до нормальных значений); б) отмечена положительная динамика таких клинических показателей, как повышение толерантности к физическим нагрузкам, снижение утомляемости, усиление двигательной активности, увеличение мышечной силы.

Таким образом, полученные нами результаты могут быть первым шагом на пути к разработке патогенетически обоснованной схемы поддерживающей терапии больных БФ. Длительность эффекта однократного курса лечения, необходимая частота повторных курсов или продолжительность поддерживающей терапии у пациентов с БФ входит в задачу последующих исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иллариошкин С.Н., Друзина Е.Б., Багиева Г.Х. и др. // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 1999. — № 8. — С. 31—34.
2. Нарциссов Р.П. // Педиатрия. — 1998 — № 4. — С. 101—105.
3. Нарциссов Р.П. // Арх. анатом. гистол. и эмбриол. — 1969. — № 5. — С. 85—91.
4. Barhean A. // Can. J. Neurol. Sci. — 1984. — Vol. 11. — P. 646—660.
5. Bidichandani S.I., Ashizawa T, Patel P.I. // Am. J. Hum. Genet. — 1997. — Vol. 60. — P. 1251—1256.
6. Campuzano V., Montermini L., Koutnikova H. et al. // Science. — 1996. — Vol. 271. — P. 1423—1427.
7. Chamberlain S., Shaw J., Rowland A., Wallis J. et al. // Nature. — 1988. — Vol. 334. — P. 248—250.
8. Cossee M., Durr A., Cavalcanti F. et al. // Ann. Neurol. — 1999. — Vol. 45. — P. 200—206.
9. Dnizina E., Illarioshkin S., Ovchinnikov I. et al. // Med. Genet. — 1997. — Vol. 9 (Suppl.). — P. 50.
10. Durr A., Cossee M., Agid Y. et al. // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 335. — P. 1169—1175.
11. Filla A., De Michele G. // J. Neurol. — 1992. — Vol. 239. — P. 351—353.
12. Pilla A., De Michele G., Cavalcanti F. et al. // Am. J. Hum. Genet. — 1996. — Vol. 59. — P. 554—560.
13. Geoffrey G., Barbeau A., Breton G. et al. // Can. J. Neurol. Sci. — 1976. — Vol. 3. — P. 279—286.
14. Gray J. V., Johnson K.J. // Nat. Gen. — 1997. — Vol. 16. — P. 323—328.
15. Harcling A.E. // Brain. — 1981. — Vol. 104. — P. 598—620.
16. Harding A.E. The hereditary ataxias and related disorders. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1984.
17. Warioshkm S.N., Bagieva G.Kh, Klyushnikov S.A. et al. // Eur. J. Neurol. — 2000. — Vol. 7. — P. 535—540.
18. Lodi R., Cooper J., Bradley J. et al. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1999. — Vol. 96. — P. 11492—11495.
19. Pandolfo M. // Mov. Disord. — 2001. — Vol. 16. — P. 815—821.
20. Pandolfo M. // Neuromus Dis. — 1998. — Vol. 8. — P. 409—415.
21. Puccio H, Koenig M. // Hum. Mol. Gen. 2000. — Vol. 9. — P. 887—892.
22. Rotig A., De Lonlay P., Chretien D. et al. // Nat. Genet. 1997. — Vol. 17. — P. 215—217.
23. Rotig A., Lonlay P., Chretien D. et al. // Nat. Genet. — 1997. — Vol. 17. — P. 215—218.
24. Schnitz J.B., Dehmer T., Schols L. et al. // Neurology. — 2000. — Vol. 55. — P. 1719—1721.
25. Sherer T., Greenamyre J.T. // Neurology. — 2000. — Vol. 55. — P. 1601—1602.
26. Vorgerd M., Schols L, Hardt C. et al. // Neuromusc. Disord. — 2000. — Vol. 10. — P. 430—435.

Поступила 10.08.02.

